

УДК 615.216.8:615.244:577.17:599.325.1:617.7-001.31-073

DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2017.v0.i2.7974

К. М. Комнацька, О. В. Ходаківська, І. Л. Черешнюк, О. А. Ходаківський
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ М. І. ПИРОГОВА

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ВПЛИВУ НАРІЗНОГО ВВЕДЕННЯ МЕЛАТОНІНУ, ЦИТИКОЛІНУ, КОРВІТИНУ ТА ТІОТРИАЗОЛІНУ НА МІКРОЦИРКУЛЯЦІЮ В СУДИНАХ ЦИЛІАРНОГО ТІЛА КРОЛІВ ПІСЛЯ КОНТУЗІЇ ОКА ЗА ДАНИМИ ЛАЗЕРНОЇ ДОПЛЕРІВСЬКОЇ ФЛОУМЕТРІЇ

Вступ. Нейроретинопротекторна активність мелатоніну є підґрунтям для подальшої комплексної оцінки можливих механізмів його захисної дії з метою обґрунтованого впровадження препарату в практичну офтальмологію як лікарського засобу з нейроретинопротекторною дією для лікування травматичних уражень ока.

Мета дослідження – вивчити методом лазерної доплерівської флоуметрії вплив мелатоніну та референс-препаратів (цитиколіну, корвітину, тіотриазоліну) на повноту відновлення кровотоку в судинах циліарного тіла в динаміці його контузії як можливий механізм їх нейроретинопротекторної дії.

Методи дослідження. Модель контузії ока – холостий постріл у центр рогівки впритул вуглекислим газом під тиском. Терапія – окреме внутрішньовенне введення препаратів (мелатонін – 10 мг/кг, корвітин – 10 мг/кг, цитиколін – 250 мг/кг, тіотриазолін – 100 мг/кг) двічі на добу впродовж 7-ми діб, при першому застосуванні – через 1 год після травмування. Вплив препаратів на мікроциркуляцію в циліарному тілі ока при даній патології досліджували за допомогою лазерного доплерофлоуметричного модуля ВІОРАС (США).

Результати й обговорення. Терапевтичне застосування всіх досліджуваних речовин амортизувало стрімке погіршення кровопостачання ока, при цьому мелатонін за спроможністю покращувати мікроциркуляцію в циліарному тілі, впродовж першого тижня після його контузії, був лідером серед обраних препаратів.

Висновок. Відновлення перфузії ока за умов його контузії на тлі застосування мелатоніну, цитиколіну, корвітину або тіотриазоліну – один із провідних механізмів нейроретинопротекторної дії цих препаратів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: мелатонін; референс-препарати; контузія ока; перфузія ока; нейроретинопротекція; лазерна доплерівська флоуметрія.

ВСТУП. Результати наших попередніх скринінгових досліджень наявності нейроретинопротекторного ефекту в мелатоніну, цитиколіну, корвітину та тіотриазоліну, з використанням імуноферментного методу для оцінки активності в сироватці крові маркера нейрональної деструкції (нейронспецифічної енолази), переконливо засвідчили, що всі досліджувані органопротектори є носіями нейроцитопротекторної активності за умов модельної контузії ока, викликані дією потоку вуглекислого газу під тиском, що проявилось вірогідною деескалацією активності досліджуваного маркера. Найбільшу захисну дію продемонстрував мелатонін. Його терапев-

© К. М. Комнацька, О. В. Ходаківська, І. Л. Черешнюк, О. А. Ходаківський, 2017.

тичне застосування сприяє збереженню цілісності нейронів сітківки та зорового нерва при даній патології [1, 2]. Зважаючи на це, для характеристики нейроретинопротекторних властивостей мелатоніну наступним кроком є вивчення можливих механізмів його захисної дії на зоровий аналізатор. Оскільки травма (контузія) ока супроводжується порушеннями регіонарної гемодинаміки на рівні мікроциркуляторного русла, що і лежить в основі порушень внутрішньоклітинного метаболізму, доцільно дати порівняльну оцінку спроможності досліджуваних препаратів нормалізувати локальну гемодинаміку.

Мета дослідження – вивчити методом лазерної доплерівської флоуметрії вплив мелатоніну та референс-препаратів (цитиколіну, корвітину,

тіотриазоліну) на повноту відновлення кровотоку в судинах циліарного тіла в динаміці його контузії як можливий механізм їх нейроретино-протекторної дії.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Оцінку змін мікроциркуляції в циліарному тілі у гострий постконтузійний період проведено на 50 кролях-самцях породи Шиншила масою 3,0–3,6 кг.

Усі тварини перебували у віварії Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) імені М. І. Пирогова на стандартному водно-харчовому раціоні при природному освітленні та вільному доступі до води і корму. Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувалися методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України і вимог біоетики згідно з національними Загальними етичними принципами експериментів на тваринах (2001), які відповідають положенням Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [3]. Дотримання біоетичних норм засвідчила комісія з біоетики ВНМУ імені М. І. Пирогова (витяг з протоколу від 10.12.2015 р. № 12).

Модель контузії ока у кролів, викликаной дією потоку вуглекислого газу під тиском, створювали за власне розробленою методикою [4]. Попередньо наркотизованим внутрішньовенно (в/в) пропофолом (40 мг/кг, Kabі, Австрія) кролям здійснювали впритул холостий постріл вуглекислим газом під тиском із пневматичного пістолета MP-654K (АТ “Іжевський механічний завод”, Росія) у центр рогівки.

Через годину після моделювання травми – перше введення досліджуваних препаратів з інтервалом 12 год: цитиколін (“Сомазина”, Ferrer Snternational, S.A., Іспанія) – 250 мг/кг; тіотриазолін (“Тіотриазолін”, Артеріум, Україна) – 100 мг/кг та корвітин (“Корвітин”, Борщагівський ХФЗ, Україна) – 10 мг/кг. Мелатонін (Sigma Chemical Co., St. Louis, США) погано розчиняється у воді, тому його розчин готували *ex tempore* із субстанції – спочатку розчиняли в етанолі та в подальшому доводили 0,9 % розчином NaCl (фінальна концентрація етанолу – 5 %, мелатоніну – 2,5 мг/мл) [5]. Тваринам групи контрольної патології в еквівалентній кількості вводили 0,9 % розчин NaCl. Усі препарати вводили в/в повільно в крайову вену вуха впродовж 7 діб.

Вплив препаратів на мікроциркуляцію за умов модельної патології досліджували за допомогою лазерного доплерівського флоуметричного модуля ВІОРАС (США). Аналізуючи результати, отримані в ході попередніх розробок, присвячених оцінці динаміки мікроциркуляторних змін при ішемії-реперфузії ока або після його

контузії, і взявши за основу висновки роботи Т. Н. Кисельової у співавторстві з іншими науковцями, яка вивчала особливості кровопостачання ока у тварин різних видів, ми дійшли висновку про доцільність та адекватність дослідження дії препаратів на гемодинаміку в циліарному тілі [6]. Датчик прикладали до очного яблука в місці проекції циліарного тіла, яке є вільнодоступним для зовнішнього огляду. Післядовно встановлювали фонові значення показника мікроциркуляції (в ум. од.), його зміни після контузії, відповідно, через 24 год (1 доба), на 4 та 7 доби експерименту, залежно від моделі на 3 год експерименту. Показники реєстрували через 2 год після введення препаратів.

Кількісні дані обробляли за допомогою програми статистичної обробки StatPlus 2009. Використовували параметричний t-критерій Стюдента в разі нормального розподілу варіаційного ряду, непараметричний критерій Уайта – за його відсутності. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Проведене дослідження показало, що у групі контрольної патології весь постконтузійний період спостереження супроводжувався суттєвим порушенням мікроциркуляції ока, яке знайшло своє віддзеркалення у вірогідному зниженні абсолютних значень коефіцієнта мікроциркуляції відносно його фонових значень – у середньому в 5,1, 13,5 та 8,7 раза на 1-шу, 4-ту і 7-му доби експерименту відповідно. Як свідчать дані, наведені в таблиці, максимальна деескалація досліджуваного показника відбувалась на 4-ту добу після травмування, що вказує на пік гіперперфузії очного яблука (критичний період), оскільки вже на 7-му добу вірогідно підвищувався коефіцієнт мікроциркуляції відносно попереднього періоду – в середньому на 35,7 %. Це явище можна пояснити розкриттям колатералей та розвитком адаптації зорового аналізатора до умов постконтузійного періоду. Таке явище має місце і в корі головного мозку при розвитку перехідної ішемії-реперфузії внутрішньої сонної артерії (коти, гербели (монгольські піщанки), щури), а також за умов модельного геморагічного інсульту або черепно-мозкової травми [7, 8]. Однак, незважаючи на це, в кінці експерименту коефіцієнт мікроциркуляції в циліарному тілі залишався нижчим відносно 1-ї доби – в середньому в 1,7 раза, а відносно вихідного рівня – у 8,7 раза, що свідчить про суттєву гіперперфузію очного яблука навіть через 7 діб після моделювання контузії. Відповідно до цього, очевидно, на 4-ту та 7-му доби в сітківці відбуватимуться максимальні зміни внутрішньоклітинного метаболізму (енер-

Таблиця – Динаміка мікроциркуляторних змін у судинах циліарного тіла кролів у постконтузійний період на тлі нарізного внутрішньовенного введення мелатоніну, цитиколіну, корвітину та тіотриазоліну за даними лазерної доплерівської флоуметрії ($M \pm m$, $n=10$)

Група тварин	Коефіцієнт мікроциркуляції, ум. од.			
	фон	контузія, доба		
		1-ша	4-та	7-ма
Контузія+0,9 % розчин NaCl (контрольна патологія)	12 420,6 \pm 55,5	2455,2 \pm 44,9	922,2 \pm 15,1	1433,6 \pm 35,6
Контузія+мелатонін, 10 мг/кг	12 846,9 \pm 49,4	9370,9 \pm 58,0 ^{*#°&}	6541,2 \pm 80,5 ^{*#°&}	10 210,2 \pm 34,7 ^{*#°&}
Контузія+цитиколін, 250 мг/кг	12 471,2 \pm 66,3	5460,4 \pm 60,6 ^{*#€}	1916,6 \pm 24,7 ^{*#€}	2411,8 \pm 54,5 ^{*#€}
Контузія+корвітин, 10 мг/кг	12 588,1 \pm 63,0	7637,0 \pm 60,2 ^{*#€&}	3101,6 \pm 58,4 ^{*#€&}	6460,8 \pm 63,9 ^{*#€&}
Контузія+тіотриазолін, 100 мг/кг	12 236,8 \pm 49,4	4317,3 \pm 44,7 ^{*#}	1567,3 \pm 21,6 ^{*#}	2029,7 \pm 19,9 ^{*#}

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ відносно інтактних тварин.
2. # – $p < 0,05$ відносно контрольної патології.
3. € – $p < 0,05$ відносно тіотриазоліну.
4. ° – $p < 0,05$ відносно корвітину.
5. & – $p < 0,05$ відносно цитиколіну.

гетичний баланс, оксидативний стрес, обмін монооксиду азоту тощо), що знайде своє віддзеркалення в реалізації різних шляхів загибелі клітин (апоптоз, некроз), які, власне, і формують ретинальні шари.

Терапевтичне застосування всіх досліджуваних речовин амортизувало стрімке погіршення кровопостачання ока, проте за своєю ефективністю (ступенем покращення перфузії) вони мали між собою вірогідну різницю. Так, за даними лазерної доплерографії, на тлі в/в введення мелатоніну в дозі 10 мг/кг коефіцієнт мікроциркуляції перевищував аналогічний показник групи контрольної патології: у 3,8 раза – на 1-шу добу, в 7,1 раза – на 4-ту і 7-му доби експерименту ($p < 0,05$). Стимулювальна дія цитиколіну, корвітину та тіотриазоліну на кровотік у циліарному тілі була достеменно меншою порівняно з мелатоніном і супроводжувалась зростанням досліджуваного показника відносно контрольної патології: в середньому на 1-шу добу терапії – у 2,2, 3,1 та 1,8 раза, на 4-ту – в 2,1, 3,4 й 1,7 раза, наприкінці дослідження – в 1,7, 4,5 та 1,4 раза відповідно. При цьому за спроможністю покращувати мікроциркуляцію в оці впродовж першого тижня після його контузії лідером серед взятих нами препаратів порівняння був корвітин, який вірогідно краще від інших сприяв відновленню мікроциркуляції в судинах циліарного тіла. Найменший коригувальний вплив на очну перфузію мав тіотриазолін, він достовірно поступався всім іншим референсам упродовж всіх трьох строків спостереження. Мелатонін вірогідно перевершував найбільш активний препарат порівняння (корвітин) на 1-шу, 4-ту і 7-му доби – в середньо-

му на 18,5, 52,6 та 36,7 %. Слід відмітити, що саме в критичний період (4-та доба) спостерігали максимальну різницю в ефективності мелатоніну над корвітином (на 52,6 %), причому доза, в якій застосовували обидва препарати, була однаковою – 10 мг/кг.

При травматичному ураженні ока, наприклад при його контузії, мають місце колапс судинного тону та секвестрація крові у венулах. Очевидно, препарати з вираженим антиоксидантним ефектом та здатністю позитивно впливати на розвиток ендотеліальної дисфункції (корвітин, тіотриазолін) нормалізують мікроциркуляцію опосередковано завдяки покращенню метаболічних, внутрішньоклітинних процесів, зокрема через модульовальний вплив на обмін монооксиду азоту (NO), який бере участь у регуляції судинного тону [9].

Цитиколін, з-поміж інших своїх цитопротекторних ефектів (у т. ч. антиоксидантних), покращує перфузію також опосередковано – через зменшення проявів глутаматної ексайтотоксичності, яка є ключовою патогенетичною ланкою в розвитку деструктивно-дегенеративних змін у гангліонарних шарах сітківки [10]. Мелатоніну, як і корвітину або тіотриазоліну, притаманна сильна антиоксидантна дія, що проявляється пригніченням процесів пероксидного окиснення ліпідів та окисної модифікації білків на тлі високої активності власних антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази) [11]. Разом із тим, мелатонін має позитивну модульовальну дію на обмін NO, і цей ефект реалізується не тільки через його вплив на експресію в судинах сітківки різних видів

NO-синтаз, а й за рахунок захисту наявного пулу NO від вільнорадикального окиснення і перетворення останнього в пероксинітрит (нітрозативний стрес). Згідно з даними літератури, мелатонін проявляє антиексайтотоксичну дію на ішемізовані нейрони головного мозку, що, очевидно, можна екстраполювати і на нейрони гангліонарного шару сітківки. Даний ефект, як і для цитиколіну, не є прямою дією на процес формування глутаматної ексайтотоксичності, однак може позитивно впливати на стан мікроциркуляторного русла [12]. Регуляція тонусу судин мікроциркуляторного русла, крім системи NO, забезпечується функціонуванням констрикторних агентів, наприклад катехоламінів. Відомо, що мелатонін здатний блокувати 5-гідрокситриптамінові рецептори 2с підтипу (5-HT_{2C}), які містяться в судинах, ЦНС, оці (сітківка, циліарне тіло) та гладкій мускулатурі. Блокада цих рецепторів, з-поміж іншого, сприяє викиду дофаміну, серотоніну та норадреналіну в місці їх скупчення, що призводить до локальної вазоконстрикції як артерій, так і венул. Перше супроводжується нормалізацією тонусу артеріального коліна мікроциркуляторного русла, а друге лежить в основі покращення відтоку венозної крові, що зменшує її секвестрацію та венозне повнокров'я, тим самим створюючи умови для задовільної артеріальної перфузії [13–16]. Також даний ефект сприяє зменшенню набряку, який має місце при контузії та створює умови для перетискання судин зовні, погіршуючи тим самим мікроциркуляцію.

Таким чином, покращення перфузії ока за умов його контузії на тлі застосування мелатоніну, цитиколіну, корвітину або тіотриазоліну є одним із провідних механізмів у реалізації нейроретинопротекторної дії цих препаратів та

фактором, завдяки якому можлива експресія їх метаболітотропної дії. З іншого боку, їх спроможність відновлювати порушений внутрішньоклітинний гомеостаз на молекулярному рівні (енергетичний баланс, ліквідація оксидативного та нітрозативного стресу, нормалізація обміну NO) є підґрунтям для відновлення перфузії на мікроциркуляторному рівні.

Потужна, порівняно з рештою досліджуваних референсних препаратів, стимулювальна дія мелатоніну на мікроциркуляцію в циліарному тілі за умов його контузії пов'язана із цілим комплексом молекулярно-рецепторних властивостей цієї біологічно активної речовини (рис). Це і енергомодулювальний ефект, і антиоксидантна активність, і спроможність мелатоніну нормалізувати обмін NO, за рахунок чого зменшуються прояви ендотеліальної дисфункції та нітрозативного стресу, і антиексайтотоксична дія, що має значення для нормалізації перфузії в сітківці, та здатність мелатоніну блокувати в оці 5-HT_{2C} рецептори, які є, власне, гетерорецепторами для норадреналіну, серотоніну та дофаміну і від яких залежить локальна (регіонарна) топографічна мікроциркуляція.

ВИСНОВКИ. 1. За даними лазерної доплерівської флоуметрії циліарного тіла кролів із контузією зорового аналізатора на тлі в/в введення мелатоніну в дозі 10 мг/кг, коефіцієнт мікроциркуляції перевищував аналогічний показник групи контрольної патології: у 3,8 раза – на 1-шу добу, в 7,1 раза – на 4-ту і 7-му доби експерименту ($p < 0,05$). Стимулювальна дія цитиколіну, корвітину та тіотриазоліну на кровотік у циліарному тілі була достеменно меншою порівняно з мелатоніном.



Рис. Можливі складові частини в реалізації стимулювальної дії мелатоніну на мікроциркуляцію (кровотік) ока.

2. Покращення перфузії ока за умов його контузії на тлі застосування мелатоніну, цитиколіну, корвітину або тіотриазоліну є одним із провідних механізмів у реалізації нейроретинопротекторної дії цих препаратів та фактором, завдяки якому можлива експресія їх метаболітотропної дії.

Перспективи подальших досліджень.

Доцільним є вивчення внутрішньоклітинних метаболітотропних механізмів дії мелатоніну при контузії ока, зокрема його впливу на енергетичний обмін, баланс NO, прояви оксидативного та нітрозативного стресу, ендотеліальної дисфункції.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Скринінг наявності та порівняльна оцінка величини нейроретинопротекторного ефекту серед деяких препаратів з антиоксидантною дією або модулювальною активністю на формування глутаматної ексайтотоксичності / К. М. Комнацька, І. Л. Черешнюк, О. А. Ходаківський, С. В. Прокопенко // Світ медицини та біології. – 2016. – **12**, № 4. – С. 105–109.

2. Пат. на корисну модель 109424 Україна, МПК А61К 31/00 А61Р 27/02. Застосування цитопротекторів, вибраних з ряду цитиколіну, мелатоніну, мексидолу, корвітину, тіотриазоліну та розчину сульфату магнію, як нейроретинопротекторів / Черешнюк І. Л., Повх В. Л., Комнацька К. М., Ходаківський О. А.; замовники і патентовласники Черешнюк І. Л., Повх В. Л., Комнацька К. М., Ходаківський О. А. – № у 201601703; заявл. 23.02.16; опубл. 25.08.16, Бюл. № 16.

3. Simone F. Biotechnology, animal health and animal welfare within the framework of European Union legislation / F. Simone, J. Serratos // *Revue Scientifique et Technique*. – 2005. – **24**, No. 1. – P. 89–99.

4. Пат. на корисну модель 109789 Україна, МПК А61F 9/00. Спосіб моделювання контузії ока для скринінгової оцінки нейроретинопротективної активності лікарських засобів та біологічно активних речовин / Черешнюк І. Л., Комнацька К. М., Повх В. Л., Ходаківський О. А.; замовники і патентовласники Черешнюк І. Л., Комнацька К. М., Повх В. Л., Ходаківський О. А. – № у 201601524; заявл. 19.02.16; опубл. 12.09.16, Бюл. № 17.

5. Melatonin reduces the expression of excitotoxicity-triggered markers of apoptosis / H. Manev, T. Uz, A. Kharlamov [et al.] // *Therapeutic Potential of Melatonin*. Front Horm Res. Basel, Karger. – 1997. – **23**. – P. 89–98.

6. Киселева Т. Н. Методы исследования микроциркуляции глаза у экспериментальных животных / Т. Н. Киселева, А. В. Чудин, К. А. Рамазанова // *Вестн. офтальмологии*. – 2014. – **130**, № 5. – С. 100–103.

7. Порівняльний вплив похідних хіназоліну з лабораторними шифрами Х-1, Н-1, ПК-66 та кавінтону на мозковий кровотік у наркотизованих котів / Г. І. Сте-

панюк, О. А. Ходаківський, Н. Г. Степанюк [та ін.] // *Вісн. Вінниць. нац. мед. ун-ту*. – 2007. – № 11 (2/1). – С. 76–79.

8. Ходаковский А. А. Особенности формирования постреперфузионного повреждения нейронов – характеристика модели “ишемия-реперфузия”. Новые направления и перспективы развития современной церебропротекторной терапии ишемического инсульта / А. А. Ходаковский, Л. И. Маринич, О. В. Багаури // *Врач-аспирант*. – 2013. – **58**, № 3. – С. 69–76.

9. Рациональная нейропротекция / [И. Ф. Беленичев, В. И. Черный, Ю. М. Колесник и др.]. – Донецк: Изд. дом Заславский А. Ю., 2009. – 261 с.

10. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function / S. F. Traynelis, L. P. Wollmuth, C. J. McBain [et al.] // *Pharmacological Reviews*. – 2010. – **62**, № 3. – P. 405–496.

11. Метаболітотропні препарати / [И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев и др.]. – Запорожье, 2007. – 304 с.

12. Lau A. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration / A. Lau, M. Tymianski // *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. – 2010. – **460**, № 2. – P. 525–542.

13. Anxiolytic properties of agomelatine, an antidepressant with melatonergic and serotonergic properties: role of 5-HT_{2C} receptor blockade / M. J. Millan, M. Brocco, A. Gobert, A. Dekeyne // *Psychopharmacology*. – 2005. – **177**, № 4. – P. 448–458.

14. Blessing W. W. 5-hydroxytryptamine_{2A} receptors regulate sympathetic nerves constricting the cutaneous vascular bed in rabbits and rats / W. W. Blessing, B. Seaman // *Neuroscience*. – 2003. – **117**, № 4. – P. 939–948.

15. Hoyer D. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors / D. Hoyer, J. P. Hannon, G. R. Martin // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. – 2002. – **71**, № 4. – P. 533–554.

16. Van Oekelen D. 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors and their atypical regulation properties / D. Van Oekelen, W. H. Luyten, J. E. Leysen // *Life sciences*. – 2003. – **72**, № 22. – P. 2429–2449.

REFERENCES

1. Komnatska, K.M., Cheresniuk, I.L., Khodakivskyi, O.A., & Prokopenko, S.V. (2016). Skryninh naiavnosti ta porivnialna otsinka velychyny neioretynoprotek-

tornoho efektu sered deiakyykh preparativ z antyoksydantnoiu diieiu abo moduliuvalnoiu aktyvnisti na formuvannia hlutamatnoi eksaitotoksychnosti [Screening presence

and comparative evaluation of size neuroretinoprotective effect among some drugs with antioxidant action or modulating activity on formation of glutamate excitotoxicity]. *Svit medytyny ta biolohii — World of Medicine and Biology*, 12 (4), 105-109. Retrieved from <http://womab.com.ua/ua/smb-2016-04/6354> [in Ukrainian].

2. Chereshniuk, I.L., Povkh, V.L., Komnatska, K.M., & Khodakivskiy, O.A. (2016). Patent for Utility Model No 109424 UA. Kyiv, Ukraine: Ukrainian Intellectual Property Institute.

3. De Simone, F., & Serratos, J. (2005). Biotechnology, animal health and animal welfare within the framework of European Union legislation. *Revue Scientifique et Technique*, 24 (1), 89-99.

4. Chereshniuk, I.L., Komnatska, K.M., Povkh, V.L., & Khodakivskiy, O.A. (2016). Patent for Utility Model No 109789 UA. Kyiv, Ukraine: Ukrainian Intellectual Property Institute.

5. Maneva, H., Uz, T., Kharlamov, A., Joo, J.Y., Giustic, P., & Cagnolli, C.M. (1997). Melatonin reduces the expression of excitotoxicity-triggered markers of apoptosis. therapeutic potential of melatonin. *Front Horm Res. Basel, Karger*, 23, 89-98. <http://doi.org/10.1159/000060978>

6. Kiseleva, T.N., Chudin, A.V., & Ramazanov, K.A. (2014). Metody issledovaniya mikrotsirkulyatsyi glaza u eksperimentalnykh zhivotnykh [Methods of ocular microcirculation assessment in experimental animals]. *Vestnik oftalmologii — Journal of Ophthalmology*, 130 (5), 100-103 [in Russian].

7. Khodakivskiy, O.A., Stepaniuk, N.H., Bielienechev, I.F., Bukhtiarova, N.V., & Kovalenko, S.I. (2007). Porivnialnyi vplyv pokhidnykh khinazolinu z laboratornyy shyframy Kh-1, N-1, PK-66 ta kavintonu na mozkovy krovotik u narkotyzovanykh kotiv [Comparative effect of quinazoline derivative with laboratory ciphers H-1, N-1, PC-66 and Cavinton on cerebral blood flow in anesthetized cats]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu — Journal of Vinnytsia National Medical University*, 11 (2/1), 576-579 [in Ukrainian].

8. Khodakovskiy, A.A., Marynych, L.I., & Bagauri, O.V. (2013). Osobennosti formirovaniya postreperfuzionnogo povrezhdeniya neyronov — kharakteristika modeli "ischemiya-reperfuziya". *Novye napravleniya i perspektivy*

razvitiya sovremennoy tserebroprotektornoy terapii ishemicheskogo insulta [Features of the formation of the neurons' postperfusion damage — characteristic of "ischemia — reperfusion" model. New directions and perspectives of the development of modern cerebroprotective therapy of ischemic insult]. *Vrach-aspirant — Postgraduate Doctor*, 58 (3), 69-76 [in Russian].

9. Belenichev, I.F., Chernii, V.I., Kolesnik, Y.M., & Pavlov, S.V. (2009). *Ratsionalnaya neyroproteksiya [Rational neuroprotection]*. Donetsk: Izd. dom Zaslavskiy A.Yu. [in Russian].

10. Traynelis, S., Wollmuth, L., McBain, C., Menniti, F., Vance, K., Ogden, K. et al. (2010). Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacological Reviews*, 62 (3), 405-496. <http://dx.doi.org/10.1124/pr.109.002451>

11. Mazur, I.A., Chekman, I.S., & Belenichev, I.F. (2007). *Metabolitotropnye preparaty [Metabolitropic drugs]*. Zaporozhe [in Russian].

12. Lau, A., & Tymianski, M. (2010). Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 460 (2), 525-542. <http://doi.org/10.1007/s00424-010-0809-1>

13. Millan, M.J., Brocco, M., Gobert, A., & Dekeyne, A. (2005). Anxiolytic properties of agomelatine, an antidepressant with melatonergic and serotonergic properties: role of 5-HT_{2C} receptor blockade. *Psychopharmacology*, 177 (4), 448-458. <http://doi.org/10.1007/s00213-004-1962-z>

14. Blessing, W.W., & Seaman, B. (2003). 5-hydroxytryptamine_{2A} receptors regulate sympathetic nerves constricting the cutaneous vascular bed in rabbits and rats. *Neuroscience*, 117 (4), 939-948. [http://doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00810-2](http://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00810-2)

15. Hoyer, D., Hannon, J.P., & Martin, G.R. (2002). Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 71 (4), 533-554. [http://doi.org/10.1016/S0091-3057\(01\)00746-8](http://doi.org/10.1016/S0091-3057(01)00746-8)

16. Van Oekelen, D., Luyten, W.H., & Leysen, J.E. (2003). 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors and their atypical regulation properties. *Life Sciences*, 72 (22), 2429-2449. [http://doi.org/10.1016/S0024-3205\(03\)00141-3](http://doi.org/10.1016/S0024-3205(03)00141-3)

Е. Н. Комнацкая, О. В. Ходаковская, И. Л. Черешнюк, А. А. Ходаковский
ВИННИЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н. И. ПИРОГОВА

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РАЗДЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ МЕЛАТОНИНА, ЦИТИКОЛИНА, КОРВИТИНА И ТИОТРИАЗОЛИНА НА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ В СОСУДАХ ЦИЛИАРНОГО ТЕЛА КРОЛИКОВ ПОСЛЕ КОНТУЗИИ ГЛАЗА ПО ДАННЫМ ЛАЗЕРНОЙ ДОПЛЕРОВОЙ ФЛОУМЕТРИИ

Резюме

Вступление. Нейроретинопротекторная активность мелатонина является основой для дальнейшей комплексной оценки возможных механизмов его защитного действия с целью обоснованного внедрения препарата в практическую офтальмологию как лекарственного средства с нейроретинопротекторным действием для лечения травматических поражений глаза.

Цель исследования – изучить методом лазерной доплеровской флоуметрии влияние мелатонина и референс-препаратов (цитиколина, корвитина, тиотриазолина) на полноту восстановления кровотока в сосудах цилиарного тела в динамике его контузии как возможный механизм их нейроретинопротекторного действия.

Методы исследования. Модель контузии глаза – холостой выстрел в центр роговицы в плотную углекислым газом под давлением. Терапия – отдельное внутривенное введение препаратов (мелатонин – 10 мг/кг, корвитин – 10 мг/кг, цитиколин – 250 мг/кг, тиотриазолин – 100 мг/кг) дважды в сутки в течение 7-ми суток, при первом применении – через 1 ч после травмирования. Влияние препаратов на микроциркуляцию в цилиарном теле глаза при данной патологии исследовали с помощью лазерного доплерофлоуметрического модуля ВІОРАС (США).

Результаты и обсуждение. Терапевтическое применение всех исследуемых веществ амортизировало стремительное ухудшение кровоснабжения глаза, при этом мелатонин по способности улучшать микроциркуляцию в цилиарном теле, в течение первой недели после его контузии, был лидером среди избранных препаратов.

Вывод. Восстановление перфузии глаза в условиях его контузии на фоне применения мелатонина, цитиколина, корвитина или тиотриазолина – один из ведущих механизмов нейроретинопротекторного действия этих препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мелатонин; референс-препараты; контузия глаза; перфузия глаза; нейроретинопротекция; лазерная доплеровская флоуметрия.

K. M. Komnatska, O. V. Khodakivska, I. L. Cheresniuk, O. A. Khodakivskyi
M. PYROHOV VINNYTSIA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

EXPERIMENTAL EVALUATION OF MELATONIN, CITICOLINE, CORVITIN AND THIOTRIAZOLINE EFFECT ON MICROCIRCULATION IN THE VESSELS OF THE CILIARY BODY OF RABBITS UNDER EYE CONTUSION ACCORDING TO LASER DOPPLER FLOWMETRY

Summary

Introduction. Neuroretinoprotective activity of melatonin is the basis for further comprehensive assessment of possible mechanisms of its protective action in order to reasonable implementation of the drug in ophthalmic practice as a remedy with neuroretinoprotective action for the treatment of traumatic lesions of eye.

The aim of the study – to learn Laser Doppler Flowmetry method to investigate the effect of melatonin and reference drugs (citicoline, corvitin and thiotriazoline) on completeness of recovery of blood flow in the vessels of the ciliary body in dynamic of its contusion as a possible mechanism of their neuroretinoprotective action.

Research Methods. Model of eye contusion is a blank shot into the center of the cornea closely with carbon dioxide under pressure. Therapy is separate intravenous administration of drugs (melatonin 10 mg/kg, corvitin 10 mg/kg citicoline 250 mg/kg and thiotriazoline 100 mg/kg) twice a day during 7 days, the first application 1 h after injury. Effect of drugs on microcirculation in the eye ciliary body in this condition was studied with using Laser Doppler Flowmetry module BIOPAC (USA).

Results and Discussion. Therapeutic application of all test substances amortized rapid deterioration of blood supply to the eye. Melatonin is the leader among the selected drugs for the ability to improve the circulation in the ciliary body of eye during the first week after its contusion.

Conclusion. Restoration of eye perfusion caused by contusion on the background of application of melatonin, citicoline, corvitin and thiotriazoline is one of the leading mechanisms of neuroretinoprotective action of these drugs.

KEY WORDS: melatonin; reference-drugs; contusion of an eye; eye perfusion; neuroretinoprotection; Laser Doppler Flowmetry.

Отримано 14.04.17

Адреса для листування: І. Л. Черешнюк, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21010, Україна; e-mail: vsmulab@gmail.com.